Aus dem Pharmakologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof.Dr.med. Hans Herken

Störungen der Nierenfunktion bei der Aminonucleosidnephrose und ihre Beeinflussung durch Corticosteroide

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Hermann von Stuckrad
aus Berlin

1962

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof.Dr.med. Hans Herken

Störungen der Nierenfunktion bei der Aminonucleosidnephrose und ihre Beeinflussung durch Corticosteroide

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Hermann von Stuckrad
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med., Dr.med.dent. Ewald H a r n d t

Referent: Professor Dr.med. Hans H e r k e n

Korreferent: Priv.Doz.Dr.med. Gerhard S e n f t

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. 5. 62

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 1

II. Methodik 3

1. Aufstellung der Elektrolyt- und Wasserbilanzen . 3

2. Bestimmung der glomerulären Filtration 4

3. Prüfung des "Antialdosteron"-Effekts der Glucocorticosteroide 7

III. Ergebnisse 10

1. Entwicklung der Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose 10

2. Die Bedeutung des Aldosterons für die Ödementstehung 11

3. Veränderungen der glomerulären Filtration als Ursache für die Ödementstehung 15

4. Veränderungen der tubulären Resorption als Ursache für die Ödementstehung 17

5. Wirkungen von Glucocorticosteroiden auf die renale Elektrolyt- und Wasserausscheidung . . . 19

6. Die Wirkungen der Glucocorticosteroide auf die gestörte Nierenfunktion nephrotischer Ratten . . 23

IV. Diskussion 27

V. Zusammenfassung 34

Abbildungen 36

Tabellen 43

Literaturverzeichnis 57

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0056

I. Einleitung

Aminonucleosid,6- Dimethyl- aminopurin- 3- amino-d- ribose ist ein Bestandteil des Antibioticums Puromycin, in dem Methoxyphenylalanin mit der Aminogruppe der Ribose säureamidartig verbunden ist. Bei der pharmakologischen Prüfung des Puromycins wurde beobachtet, daß nach chronischer Zufuhr bei Ratten nephrotische Veränderungen auftreten (Sherman, Taylor und Bond 1954, 1955). Es stellte sich heraus, daß hierfür das Aminonucleosid verantwortlich ist (Frenk, Antonowicz, Craig und Mettloff 1955). Dieser Befund wurde durch zahlreiche Autoren bestätigt (Singer 1957; Das Gupta und Giroud 1958; Fiegelson, Drake und Recant 1957; Das Gupta, Kalant und Giroud 1959; Herken, Senft und von Stuckrad 1961). Dabei konnte festgestellt werden, daß die bei der Aminonucleosidnephrose auftretenden Veränderungen weitgehend denjenigen gleichen, die beim nephrotischen Syndrom des Menschen zu beobachten sind. Auf eine besonders wichtige Übereinstimmung wurde durch die Untersuchungen von Singer, sowie Das Gupta und Giroud hingewiesen. Die Autoren fanden, daß der Aldosterongehalt im Nebennierenvenenblut von Tieren mit einer Aminonucleosidnephrose erhöht ist. Dieser Befund entsprach den Feststellungen von Luetscher,

Dowdy, Harvey, Neher und Wettstein, die eine vermehrte Ausscheidung von Aldosteron im Harn von Kindern mit nephrotischem Syndrom fanden. Das Gupta und Giroud vertreten die Ansicht, daß die vermehrte Aldosteronsekretion der nephrotischen Ratten für die Ödementstehung verantwortlich ist. Weder sie noch andere Autoren haben aber bisher Bilanzuntersuchungen zur Stützung dieser Theorie durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit soll dies geschehen. Dabei wollten wir feststellen, ob die Nierenfunktionsstörungen der nephrotischen Tiere durch Glucocorticosteriode beeinflußt werden können. Durch eine Analyse des Mechanismus der Steroidwirkung versuchten wir zu klären, welche Bedeutung einer Veränderung der tubulären Resorption und der glomerulären Filtration für die Ödementstehung bei der Aminonucleosidnephrose zukommt.

II. Methodik

Als Versuchstiere verwendeten wir männliche Ratten (Stamm E 3 des Zentralinstituts für Versuchstierzucht Hannover). Sie wurden vor den Experimenten in Sammelkäfigen gehalten. Als Nahrung erhielten sie das Rattenfutter Altromin R der Firma Altrogge (Natriumgehalt 52 mval/kg, Kaliumgehalt 118 mval/kg), als Trinkflüssigkeit Leitungswasser ad libitum.

1. Aufstellung der Elektrolyt- und Wasserbilanzen

Um die durch Aminonucleosid verursachten Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt darzustellen und die Wirkungen von Corticosteroiden auf die renale Elektrolytausscheidung zu prüfen, benutzten wir eine von Herken, Senft und Wilutzky (1956) und Senft (1960) beschriebene Methode.

Das Verfahren gestattet, Ratten durch einen im Magen liegenden Katheter Wasser oder Salzlösungen über längere Zeit kontinuierlich zuzuführen, ohne daß die Tiere dabei narkotisiert werden müssen. Während des Infusionsversuches sitzen die Tiere einzeln in Plexiglaskäfigen. Diese sind so konstruiert, daß Harn und Stuhl getrennt aufgefangen werden können.

Einen Tag vor dem Diureseversuch wurde den Tieren in Hexobarbitalnarkose eine Querrille in die oberen Schneidezähne eingeschliffen und der interdentale Spalt verbreitert. Danach wurde ein mit flüssigem

Kunststoff (Palavit 55 oder Paladur+) gefüllter Stahlring über die Zähne geschoben und solange mit einer Pincette festgehalten, bis der Kunststoff in die ausgebohrten Spalten eingedrungen und erhärtet war. An dem Stahlring war ein Kanülenrohr angelötet, durch das wir einen Katheter vor Versuchsbeginn in den Magen der Ratte einführten. Über die Sonde wurde ein Schutzschlauch aus Polyvinylchlorid geschoben und mit einer Überwurfmutter auf das Gewinde des Kanülenrohres geschraubt. Beim Einsetzen der Tiere in die Plexiglaskäfige wurden Katheter und Schutzschlauch durch eine Öffnung an der Unterseite des Käfigs zum Infusionsgerät geführt und mit diesem verbunden.

Als Infusionsflüssigkeit benutzten wir isotonische Kochsalzlösung oder destilliertes Wasser. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde auf 5,7 ml/Std. eingestellt. Die extrarenalen Verluste betrugen 0,3 ml/Std. (n = 32, o $\pm$ 0,08). Sie wurden bei der Berechnung der Flüssigkeitsbilanz von der Einfuhr abgezogen. Mit dem Stuhl wurden 20 µval Natrium/Std. ausgeschieden.

2. Bestimmung der glomerulären Filtration

Um festzustellen, ob Aminonucleosid die glomeruläre Filtration erniedrigt oder die tubuläre Resorption erhöht, führten wir Clearanceuntersuchungen mit Inulin durch. Die Konzentration des Polysaccharids in Serum und Urin bestimmten wir nach der von F ü h r ,

---

+ Wir danken der Firma Kulzer für die Überlassung ihrer Präparate Palavit 55 und Paladur.

K a c z m a r c z y k und K r ü t t g e n (1955) angegebenen Methode. Sie beruht auf dem Prinzip, daß Hexosen und hexosehaltige Polysaccharide mit Anthron einen blaugefärbten Komplex bilden. Eine Unterscheidung zwischen Glucose und Inulin ist aber möglich, da die Intensität des mit Inulin gebildeten Farbkomplexes 50 mal stärker ist, wenn die Reaktion bei 55° C auf 10 Minuten begrenzt wird.

Reagenzien :

1. Schwefelsäure: 1 Teil destilliertes Wasser + 2,5 Teile konz. Schwefelsäure p.a. D = 1,84.
2. Anthronreagenz: 0,2 g Anthron p.a. "Merck" in 100 cm^3 Schwefelsäure (siehe unter 1.) lösen.
3. 4%ige Trichloressigsäure: 4 g Trichloressigsäure p.a. in 100 cm^3 destilliertem Wasser lösen.

Arbeitsgang:

Zwei Stunden nach Beginn der Infusionsversuche injizierten wir den Ratten je 7,5 ml einer 2%igen Inulinlösung pro kg Tier intraperitoneal und subcutan. 15 Minuten später begannen wir mit der Clearanceperiode, zu deren Beginn die Blasen durch Druck auf die Schwanzwurzel reflektorisch entleert wurden. Nach 20 Minuten wurden die Harnröhren der Ratten mit einer Kocherklemme abgeklemmt, die Tiere decapitiert und die Blasen herauspräpariert. Der Blaseninhalt wurde zum Urin der Clearanceperiode hinzugefügt.

Das beim Decapitieren gewonnene Blut fingen wir in Zentrifugengläschen auf, die bei 3500 U/min

10 Minuten lang zentrifugiert wurden. 0,2 ml Plasma wurden mit 1,8 ml 4%iger Trichloressigsäure enteiweißt und anschließend 5 Minuten bei 3000 U zentrifugiert.

Nachdem auch der Harn in gleicher Weise wie das Plasma von eventuell vorhandenem Eiweiß befreit worden war, überschichteten wir 5 ml Anthronreagenz mit 0,5 ml enteiweißtem Serum oder Harn, schüttelten gut durch und stellten das Reaktionsgemisch in Reagenzgläsern mit Gummistopfen für 10 Minuten in ein Wasserbad von 55 Grad C.

Zur Aufstellung einer Eichkurve (Abb.1) wurden Inulinkonzentrationen von 25 - 100 mg% hergestellt und in gleicher Weise wie Serum und Urin behandelt. Die Extinctionen wurden mit einem Beckman Spektrophotometer (Modell DU) mit Wolframlampe bei einer Wellenlänge von 578 mμ gemessen. In dem angegebenen Meßbereich verhielten sich Extinctionen und Inulinkonzentrationen proportional. Die Bedingungen des Beer- Lambert'schen Gesetzes waren damit erfüllt.

F ü h r und Mitarbeiter hatten zur Berechnung der Leerwertextinction in Urin und Serum angegeben, daß die nach erneutem Erhitzen auf 100° C gemessene Extinction von der nach Erwärmen auf 55° C ermittelten abgezogen werden soll. Bei der Anwendung des Verfahrens konnte von uns kein regelmäßiger Extinctionszuwachs, mitunter aber sogar eine Extinctionsabnahme bei der 2. Reaktion gemessen werden. Um diesen Fehler zu eliminieren, haben wir der Berechnung der Leerwertsextinction Messungen in Harn und Serum von unbehandelten

Tieren zugrunde gelegt. Dabei ergaben sich für inulinfreies Anthronreagenz gegenüber destilliertem Wasser eine Extinction von $12 \cdot 10^{-3}$ ($\pm$ 5) Extinctionseinheiten, für Serum und Urin von nicht mit Inulin behandelten Tieren eine Extinction von $25 \cdot 10^{-3}$ ($\pm$ 2) bzw. von $12 \cdot 10^{-3}$ ($\pm$ 2) Extinctionseinheiten. Wir haben daher von den Extinctionen der Seren inulinbehandelter Tiere jeweils $13 \cdot 10^{-3}$ Extinctionseinheiten abgezogen.

Die glomeruläre Filtration wurde nach der von M a y r s und W a t t (1922) angegebenen Formel $\frac{U \, V}{P} = \frac{\text{Urinkonzentration} \; \text{Volumen}}{\text{Plasmakonzentration}}$ ermittelt und die Clearancewerte auf Kilogramm und Minute umgerechnet. Die Menge des glomerulär filtrierten Natriums ist das Produkt aus der glomerulären Filtration und der extracellulären Konzentration des Elektrolyten. Das tubulär zurückgewonnene Natrium stellt die Differenz zwischen dem glomerulär filtrierten und dem im Harn ausgeschiedenen Natrium dar.

3. Prüfung des "Antialdosteron"-Effekts der Glucocorticosteroide

Im Verlauf der Untersuchungen über die Natrium eliminierenden Wirkungen der Glucocorticosteroide ist angenommen worden, daß dieser Effekt auf einer Aufhebung der Natrium retinierenden Wirkung des Aldosterons beruht. Dies könnte auch für den therapeutischen Effekt dieser Verbindungen bei Tieren mit einer Aminonucleosidnephrose zutreffen.

Um zu prüfen, welche Glucocorticoiddosen zur Aufhebung einer Aldosteronwirkung erforderlich sind, verwendeten wir den von K a g a w a , S h i p l e y und M e y e r (1952) beschriebenen Test. Diese Methode erlaubt, Natrium retinierende Wirkungen von Mineralocorticoiden bereits in sehr geringen Mengen reproduzierbar nachzuweisen.

Arbeitsgang:

Ratten werden zum Zeitpunkt 0 in Äthernarkose beidseitig adrenalektomiert. Von der Operation an erhalten sie eine 5%ige Glucoselösung als Trinkflüssigkeit, sowie Futter ad libitum. Nach 18 1/2 Stunden wird den Tieren das Futter entzogen, nach weiteren 4 1/2 Stunden, also 23 Stunden nach der Adrenalektomie, die Glucoselösung gegen destilliertes Wasser ausgetauscht. 1 Stunde später werden je 1,25 ml einer 0,85 %igen Kochsalzlösung in die Schultergegend rechts und links subcutan injiziert. Gleichzeitig wird die Hälfte der Aldosterondosis und der Glucocorticoiddosen s.c. verabfolgt. Die restliche Menge wird 3 Stunden später gegeben. Die Einzeldosen waren in 0,05 ml Rapsöl gelöst. 1 Stunde nach der letzten Injektion wird den Tieren in Äthernarkose die Harnröhre oberhalb der glans penis abgebunden. Nach weiteren 2 Stunden, 30 Stunden nach der Operation, werden die Tiere decapitiert, die Blasen freipräpariert, abgebunden und herausgenommen. Anhaftende Blut- und Gewebereste spülten wir mit destilliertem Wasser ab und entleerten dann die Blasen über einem Trichter in einen 50 ml Meßkolben.

Blase, Trichter und Schere wurden gründlich mit Aqua dest. nachgespült, die Spülflüssigkeit zusammen mit dem Blaseninhalt in dem Meßkolben mit destilliertem Wasser auf 50 ml aufgefüllt und darin der Gehalt an Elektrolyten bestimmt.

4. Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen in Serum und Urin

Die Natrium- und Kaliumanalysen wurden mit einem Spektrophotometer von Beckman, Modell DU, mit Multiplier und Flammenphotometerzusatz vorgenommen. Wir benutzten bei unseren Messungen Eichlösungen, die nach Angaben von M o s h e r und Mitarbeitern (1949) hergestellt wurden. Der Konzentrationsbereich lag für Natrium zwischen 0 und 5 µval/ml, für Kalium zwischen 0 und 1,3 µval/ml. Um in diesen Konzentrationsbereich zu gelangen, wurden die Harn- und Serumproben 1:10 bzw. 1:100 verdünnt.

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte nach dem von P ä t a u (1943) angegebenen Verfahren.

III. E r g e b n i s s e

1. Entwicklung der Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose

Um die Entwicklung des nephrotischen Syndroms beobachten zu können, haben wir die Elektrolyt- und Wasserbilanz von Ratten geprüft, die eine oder mehrere Injektionen von 17,5 mg Aminonucleosid/kg und Tag erhalten hatten. Bei der Festsetzung der Tagesdosis hielten wir uns an die Angaben von D a s G u p t a und G i r o u d (1958). Die Infusionsversuche wurden einen Tag nach der jeweils angegebenen Anzahl von Injektionen durchgeführt.

Während einer Infusion mit isotonischer Salzlösung bewirkte eine einmalige Injektion der Verbindung keine Änderung der Elektrolyt- und Wasserausscheidung. Die ersten Störungen waren einen Tag nach der 4. Injektion von Aminonucleosid nachzuweisen. Sie zeigten sich in einer geringen Erniedrigung der Wasser- und Natriumausscheidung in der 4Stundenbilanz (Abb.2). Die Kaliumausfuhr war dagegen infolge einer gesteigerten Konzentrierung im Harn erhöht. Gleichartige Veränderungen fanden wir auch nach 5 Injektionen. Nach sechsmaliger Gabe von Aminonucleosid sank die Flüssigkeits- und Natriumausscheidung auf die Hälfte der Kontrollwerte ab. Dabei fiel auf, daß die Natriumkonzentration im Harn bis zu diesem Zeitpunkt genau so groß wie bei den Kontrollen war. Natrium und Wasser wurden somit im gleichen Ver-

hältnis retiniert. Dagegen wurde bereits einen Tag später, d.h. am 8. Tag, noch deutlicher am 9. Tag, mehr Natrium als Wasser zurückgehalten. Die Natriumkonzentration im Urin sank auf 24,8 bzw. auf 7,8 µval/ml ab und lag damit 129,2 bzw. 146,2 µval tiefer als in der Infusionsflüssigkeit. Auch die Kaliumausscheidung wurde erniedrigt, jedoch nur auf Grund der geringen Wasserausscheidung. Die Kaliumkonzentration stieg nämlich an und erreichte einen Höhepunkt mit 142,7 µval/ml am 8. Tag. Sie war gegenüber den Kontrollen auf das Sechsfache erhöht worden.

Bei der Betrachtung der stündlichen Harnausscheidung fiel auf, daß die Tiere nach 4, 5 und 6 Aminonucleosidinjektionen noch in der Lage waren, die Natriumkonzentration im Harn nach anfänglicher Erniedrigung im Verlauf der 4 Stunden dauernden Infusion der Natriumkonzentration der Infusionsflüssigkeit anzupassen. Ein derartiger Ausgleich war nach 7 Injektionen nicht mehr zu beobachten (Abb. 3).

2. Die Bedeutung des Aldosterons für die Ödementstehung

Die beschriebenen Störungen im Mineralhaushalt (Natriumretention und Kaliumausscheidung) ähnelten denen, die nach Injektion von Aldosteron bei Tieren und Menschen beobachtet wurden (D e s a u l l e s , T r i p o d und S c h u l e r , 1953; G r o s s und D e t t b a r n , 1956; M a c h und F a b r e , 1955; M u l l e r , E n g e l , F a l b r i a r d und M a c h , 1956; P e t e r s 1959, 1960).

Es bestand daher zunächst kein Grund, die Schlußfolgerungen von D a s G u p t a und G i r o u d (1958) anzuzweifeln, nach denen die erhöhte Aldosteroninkretion der nephrotischen Ratten für die Natriumretention verantwortlich sein soll. Diese Annahme schien auch durch eigene Versuche gestützt zu werden, in denen wir eine Wirkungsverstärkung des Mineralocorticoids bei den nephrotischen Ratten feststellten:

Eine einmalige, 45 Minuten vor der Infusion gegebene Injektion bewirkte während eines vierstündigen Versuches bei nichtnephrotischen Tieren eine Erniedrigung der Wasser-, besonders aber der Natriumausscheidung. Die Natriumkonzentration wurde von 158,9 auf 143,4 µval/ml herabgesetzt (Tab. 1). Die Kaliumkonzentration im Urin stieg an. Die Ausfuhr des Elektrolyten wurde um ungefähr 200 µval gesteigert. Die gleiche Alkosterondosis führte bei nephrotischen Ratten nach 5 tägiger Aminonucleosidbehandlung zu einer ungefähr dreifach stärkeren Wasser- und Natriumspeicherung. Die Natriumkonzentration im Harn wurde um 33,6 µval/ml gesenkt. Obwohl die Kaliumkonzentration gesteigert wurde, schieden die mit Aldosteron behandelten Tiere weniger Kalium aus als die nephrotischen Ratten.

Bei der Betrachtung der stündlichen Harnausscheidung in beiden Versuchsreihen fällt auf, daß die Natrium retinierende Wirkung von 160 µg/kg Aldosteron bei den "normalen" Tieren mit 193,9 µval ein Maximum in der 1. Versuchsstunde erreichte. In der 4. Stunde wurden nur noch 89,1 µval Natrium zusätzlich retiniert.

Bei den nephrotischen Tieren lag das Maximum der Aldosteronwirkung erst in der 2. Stunde. Der Aldosteroneffekt war auch in den folgenden Stunden fast gleich stark. Dieses verschiedene Verhalten spricht dafür, daß nicht nur die Wirkungsintensität gesteigert, sondern auch die Wirkungsdauer verlängert wurde (Tab. 2).

Nach 6 Aminonucleosidinjektionen betrug die durch Aldosteron hervorgerufene zusätzliche Natriumretention 334,0 µval, nach 7 Injektionen nur noch 43,8 µval (siehe Tab. 1). Die Kaliumausscheidung wurde durch Aldosteron unter diesen Bedingungen nicht gesteigert. Mit der weiteren Entwicklung des nephrotischen Syndroms wurde die Natrium retinierende Wirkung allerdings nicht mehr verstärkt. Am 8. Tage wurde sie sogar abgeschwächt. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Natriumausscheidung der nephrotischen Kontrollgruppe am 6. Tage nur um 178 µval, am 7. bzw. 8. Tage aber um 1427 bzw. 2442 µval allein durch das Aminonucleosid erniedrigt worden war. Zu diesem Zeitpunkt kann daher eine Verstärkung der Natriumretention durch Aldosteronzufuhr nicht mehr erwartet werden.

Wenn die Theorie richtig ist, daß die Ödementstehung bei den nephrotischen Ratten auf der vermehrten Aldosteroninkretion beruht, so müßte die Flüssigkeitsretention dieser Tiere ausschließlich die Folge einer vermehrten tubulären Resorption von Natrium sein, die unter der Einwirkung des Mineralocorticoids zustande kommt.

Wir haben diese Frage untersucht, in-

dem wir statt einer isotonischen Salzlösung destilliertes Wasser als Infusionsflüssigkeit benutzten. Wider Erwarten traten auch unter diesen Bedingungen Flüssigkeitsretentionen auf (Abb. 4). Sie waren allerdings geringer als in den Versuchen mit isotonischer Salzlösung. Ein wichtiger Unterschied bestand darin, daß die Ödeme, die nach Gabe von destilliertem Wasser auftraten, bereits 12 Stunden nach Versuchsende nicht mehr nachzuweisen waren. Die durch Zufuhr von isotonischer Salzlösung erzeugten Ödeme blieben meist bis zum Tode der Tiere bestehen.

Zur weiteren Aufklärung der Rolle des Aldosterons bei der Ödementstehung haben wir Bilanzuntersuchungen an adrenalektomierten nephrotischen Ratten durchgeführt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bereits die unbehandelten epinephrektomierten Tiere Wasser und Natrium retinieren, wenn man ihnen isotonische Kochsalzlösung infundiert (H e r k e n , S e n f t und S c h a p e r 1957; H e r k e n 1957). Während aber die unvorbehandelten Tiere überwiegend Wasser speicherten und Natrium im Urin hoch konzentriert ausschieden (Tab. 3), fiel nach 8 Injektionen von Aminonucleosid die Natriumkonzentration im Harn von 273 auf 46,8 µval/ml. Die absolute Natriumausscheidung sank von 1248 auf 83,2 µval. Sie war damit aber noch um 57,0 µval höher als bei Ratten mit Nebennieren und einer Aminonucleosidnephrose. Diese Differenz ließ sich fast völlig ausgleichen, wenn wir den adrenalektomierten Tieren 160 µg/kg Aldosteron täglich zusätzlich injizierten.

Wir verwendeten diese Menge, weil sie von D a s G u p t a und G i r o u d (1958) bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose als Tagesausscheidung im Nebennierenvenenblut gemessen wurde.

Diese Untersuchungen zeigten, daß auch bei Abwesenheit von Aldosteron Natrium im stärkeren Maße als Wasser retiniert wurde. Der Ödemtyp bei den nebennierenlosen Tieren war somit der gleiche wie bei den Ratten mit erhaltenen Nebennieren.

3. Veränderungen der glomerulären Filtration als Ursache für die Ödementstehung

Die Infusionsversuche mit destilliertem Wasser und die Experimente an adrenalektomierten Ratten haben gezeigt, daß die Ödementstehung nicht auf einem vom Aldosteron abhängigen, tubulären Natriumtransport beruhen kann. Die Befunde weisen darauf hin, daß hieran eine Einschränkung der glomerulären Filtration beteiligt sein muß.

Die Messung der Inulinclearance bei der von uns gewählten Infusionsgeschwindigkeit ergab, daß die glomeruläre Filtration von 9,6 ml/kg und Minute (Kontrollwert) auf 3,6 ml/kg und Minute bei den nephrotischen Ratten am 8. Tage abgesunken war (Tab.4). Die Menge des glomerulär filtrierten Natriums verringerte sich von 1478,4 auf 554,4 µval/kg und Minute, d.h. um 62,5 %. Die tubuläre Rückgewinnung der Kontrolltiere betrug 1418,8 µval/kg und Minute, d.h. 95,9 % des glomerulär filtrierten Natriums. Die tubuläre Resorption

bei den nephrotischen Ratten betrug aber 553,3 µval/kg und Minute oder 99,8 % des Glomerulumfiltrates.

Bei den adrenalektomierten Ratten zeigten sich sehr ähnliche Verhältnisse. Die Inulinclearance der Kontrolltiere ergab einen Wert von 6,4 ml/kg und Minute, der durch Aminonucleosid auf 2,3 ml/kg und Minute gesenkt wurde (Tab.4). Die Menge des glomerulär filtrierten Natriums verringerte sich dadurch von 985,6 auf 338,8 µval/kg und Minute. Dabei wurden von den Kontrollen 959,6 µval/kg und Minute = 97,4 %, von Tieren nach siebenmaliger Gabe von Aminonucleosid 337,3 µval/kg und Minute = 99,6 % des glomerulär filtrierten Natriums tubulär zurückgewonnen. Im Vergleich zu den nephrotischen Ratten mit Nebennieren ist die tubuläre Resorption von Natrium nach Entfernung der Nebennieren nur 0,2 % geringer. Diese Differenz ließ sich durch die Zufuhr von 160 µg Aldosteron/kg Tier und Tag ausgleichen.

Die Clearanceuntersuchungen an den nephrotischen Tieren mit und ohne Nebennieren haben gezeigt, daß die Menge des glomerulär filtrierten Natriums um 62,5 % bzw. um 66,0 % erniedrigt wurde. Dieser Einschränkung steht eine erheblich größere Verringerung der Natriumausscheidung gegenüber. Sie wurde nämlich um 98,3 % bzw. um 94,0 % gesenkt. Das Überwiegen der Natriumretention muß auf eine relative Steigerung der tubulären Resorption zurückgeführt werden.

4. Veränderungen der tubulären Resorption als Ursache für die Ödementstehung

Die Untersuchungen von P i t t s und D u g g a n (1950) haben gezeigt, daß eine Herabsetzung der glomerulären Filtration die Natriumausscheidung stärker einschränkt, als aufgrund der Filtrationsabnahme zu erwarten wäre. Bei der Deutung dieses Befundes wird angenommen, daß die Verlangsamung des Harnflusses im Tubuluslumen einen verlängerten Kontakt zwischen Primärharn und Tubuluszellen und damit eine stärkere Rückgewinnung von Natriumionen bewirkt. Dabei soll die resorptive Fähigkeit der Epithelien nicht verändert worden sein. Dies könnte auch für die Natriumretention bei Tieren mit einer Aminonucleosidnephrose zutreffen. Das würde bedeuten, daß die Störung der Nierenfunktion lediglich in einer Herabsetzung der filtrativen Leistung besteht.

Um diese Theorie zu prüfen, haben wir Versuche mit Verbindungen durchgeführt, die ebenfalls die glomeruläre Filtration senken. In diesen Experimenten wollten wir klären, welches Verhältnis zwischen Filtrationseinschränkung und Natriumretention bei Tieren o h n e Aminonucleosidnephrose besteht.

Durch die Arbeiten von M e r t z (1960) und B a r t o r e l l i und Mitarbeitern (1960) wurde bekannt, daß die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin (2-(Octahydro-1'-azocinyl)- äthyl- guanidinsulfat) mit einer Erniedrigung der glomerulären Filtration einhergeht. Bei unseren Clearanceuntersuchungen

mit Guanethidin[+] verwendeten wir Dosen, die von P a g e und D u s t a n (1959) bei Versuchen am Hund benutzt worden waren.

Nach intraperitonealer Injektion von 10 mg/kg Guanethidin wurde die glomeruläre Filtration von 9,6 (Kontrollwert) auf 6,2 ml/kg und Minute gesenkt, 15 mg/kg der Verbindung erniedrigten sie auf 5,6 ml/kg und Minute (Tab. 5). In der gleichen Versuchsstunde wurde die Natriumausscheidung von 59,6 (Kontrollwert) auf 19,5 bzw. 20,4 µval/kg und Minute reduziert. Von den Kontrolltieren wurden 95,9 %, von den mit Guanethidin behandelten Tieren 97,9 bzw. 97,6 % des glomerulär filtrierten Natriums zurückgewonnen. Eine Herabsetzung der glomerulären Filtration um 35,9 bzw. 41,7 % führte zu einer Erniedrigung der Natriumausscheidung um 67,3 bzw. 65,8 %.

Setzt man voraus, daß Guanethidin die resorptive Fähigkeit der Tubuluszellen nicht erhöht, so muß der relative Anstieg der Natriumresorption auf einer Verlangsamung des Harnflusses in den Tubuli beruhen. Ein Vergleich der Filtrationseinschränkungen, die durch Guanethidin bzw. durch Aminonucleosid hervorgerufen wurden, zeigt, daß Aminonucleosid die Menge des glomerulär filtrierten Natriums 1,6 mal stärker als Guanethidin reduzierte (Abb. 5). Dieser Verstärkung steht eine 51 mal größere Abnahme der Natriumausscheidung gegenüber. Diese quantitativen Unterschiede werden besonders

---

[+] Wir danken der CIBA-AG für die Überlassung ihres Präparates Ismelin [R] (Guanethidin).

deutlich, wenn wir das glomerulär filtrierte Natrium mit dem ausgeschiedenen Natrium in beiden Versuchsreihen miteinander in Beziehung setzen. Der Quotient

$$\frac{\text{Glomerulär filtriertes Natrium}}{\text{ausgeschiedenes Natrium}}$$

hat einen Wert von 1, wenn die Ausscheidung genausogroß wie die filtrierte Menge ist. Er steigt an, wenn bei gegebener Filtration die Ausscheidung von Natrium absinkt. Er kann daher als indirektes Maß für die relative Rückgewinnung angesehen werden. In beiden Versuchsreihen erhöht sich der Quotient. Während er aber nach Gabe von Guanethidin in der gleichen Größenordnung bleibt, steigt er bei den nephrotischen Tieren um 2 Zehnerpotenzen an.

Es ist nach diesen Untersuchungen nicht wahrscheinlich, daß die 51 mal größere Rückgewinnung nur auf der weiteren Verlangsamung des Harnflusses beruht. Viel eher ist anzunehmen, daß Aminonucleosid auch den Stoffwechsel des Tubulusepithels verändert und hierdurch die resorptive Fähigkeit dieser Zellen erhöht.

5. Wirkungen von Glucocorticosteroiden auf die renale Elektrolyt- und Wasserausscheidung

Durch die Untersuchungen von T h o r n (1950) wurde bekannt, daß Glucocorticosteroide beim nephrotischen Syndrom die Natriumausscheidung fördern und die Ödeme beseitigen können. Über den Mechanismus dieses therapeutischen Effekts bestehen keine einheitlichen Ansichten. Unter anderm wird diskutiert, daß die Verbindungen die tubuläre Resorption von Natrium einschränken

(R e u b i , 1959). W o l f f (1960) vertritt die Ansicht, daß ihre diuretische Wirkung auf der Wiederherstellung des Steroidgleichgewichtes zwischen Gluco- und Mineralocorticoiden beruht. Ein derartiger kompetitiver Antagonismus wird von P e t e r s abgelehnt (Peters, 1960).

In eigenen Untersuchungen versuchten wir zu klären, ob und in welcher Weise Glucocorticosteroide die bei der Aminonucleosidnephrose auftretenden Störungen beeinflussen. Dabei verwendeten wir synthetische Corticosteroide, die als Substitutionsprodukte des Prednisolons aufzufassen sind: Triamcinolon+ (16 α-Hydroxy-9α-fluoro-prednisolon), 6-Methylprednisolon+ (6 -Methyl-prednisolon) und Dexamethason+ (16α-Methyl-9α-fluoro-prednisolon). Ihre Strukturformeln sind auf der Abbildung 6 wiedergegeben. Wir haben zunächst in einigen Vorversuchen geklärt, ob diese Substanzen die gleichen Wirkungen wie Prednisolon haben. Diese Substanz verhindert bei adrenalektomierten Ratten das nach Infusion von isotonischer Kochsalzlösung auftretende Adiuretinödem (H e r k e n , S e n f t und W i l u t z k y (1956). Ein qualitativ gleicher Effekt ließ sich mit Dexamethason, Triaminolon und 6- Methylprednisolon erzielen (Tab. 6).

Eine subcutane Injektion von 80 ug/kg Dexamethason führte zu einem fast völligen Ausgleich

---

+ Wir danken der Firma Lederle (American Cyanamid Company) für die Überlassung von Triamcinolon, der Firma Hoechst AG für die Überlassung von Urbason R (6-Methylprednisolon) und der Firma Merck & Co. für die Überlassung von Decadron R (Dexamethason).

der Flüssigkeitsbilanz der adrenalektomierten Tiere. Die Natriumausscheidung wurde verdoppelt. 16 mg/kg 6-Methyl-prednisolon bewirkten bei gleicher Art der Verabfolgung eine negative Natrium- und Wasserbilanz. Eine orale Gabe von 1 mg/kg Triamcinolon (Suspension in Gummi arabicum) erhöhte die Natrium- und Flüssigkeitsausfuhr der adrenalektomierten Tiere auf das Zweifache. Die Bilanz blieb aber positiv.

Ein diuretischer Effekt ließ sich auch bei Tieren mit Nebennieren nachweisen. Auffälligerweise waren 16 mg/kg des in Stellung 6 methylierten Steroids unter diesen Bedingungen weniger wirksam als 80 µg/kg Dexamethason. 1 mg/kg Triamcinolon war in dieser Versuchsanordnung etwa genauso wirksam wie 6- Methylprednisolon (Tab. 7). Auch bei chronischer Verabfolgung steigerten diese Verbindungen die Elektrolyt- und Wasserausscheidung (Tab. 8). Bei diesen Versuchen wurde vor allem die Steigerung der Kaliumausscheidung deutlich.

Bei Anwendung des Kagawa Test konnten wir feststellen, daß die Glucocorticosteroide die durch Injektion von Aldosteron verursachte Natriumretention aufheben (Tab. 9). 1 µg Aldosteron erniedrigte die Natriumausscheidung von 74,4 auf 15,3 µval. Nach gleichzeitiger Gabe von 200 µg 6- Methylprednisolon oder 200 µg Triamcinolon bzw. 40 µg Dexamethason wurde die Höhe der Kontrollausscheidung fast wieder hergestellt. 25 µg Aldosteron (= 160 µg/kg) senkten die Natriumausfuhr in etwa gleichem Ausmaß wie 1 µg des Hormons. 200 µg 6- Methylprednisolon waren in der Lage, die Wirkung der hohen Aldosterondosis aufzuheben. Die Kalium-

ausscheidung wurde durch alle Verbindungen auf mehr als das Doppelte gesteigert.

Die Natrium diuretische Wirkung der Glucocorticosteroide beruht aber nicht auf einer Aufhebung der Aldosteronwirkung, da sie auch bei nebennierenlosen, nicht mit Aldosteron substituierten Ratten auftrat.

Nach diesen Vorversuchen prüften wir die Wirkungen dieser Steroide bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose. 6-Methylprednisolon stand uns als Kristallsuspension zur Verfügung. Davon injizierten wir 3 bzw. 4 mal 40 mg/kg im Verlauf von 8 Tagen. Auf den Tag umgerechnet erhielten die Tiere 15 bzw. 20 mg/kg. Vom Dexamethason gaben wir täglich 80 µg/kg subcutan, vom Triamcinolon täglich 10 mg/kg oral in Form einer Suspension in Gummi arabicum. Die Behandlungsdauer betrug auch hier 8 Tage.

In den Infusionsversuchen mit nephrotischen Tieren trat ein deutlicher Wirkungsverlust der Glucocorticosteroide auf. 80 µg/kg Dexamethason änderten die Flüssigkeits- und Natriumbilanz nicht (Tab.10). Der diuretische Effekt von 6- Methylprednisolon und Triamcinolon war erheblich abgeschwächt. 10 mg/kg Triamcinolon und 15 mg/kg 6- Methylprednisolon bewirkten eine deutliche Zunahme der Natriumkonzentration im Harn. Die Wasserausscheidung und die Kaliumkonzentration blieben unverändert. Dabei nahm nach Gabe von 6-Methylprednisolon die Natriumausscheidung um mehr als das Zehnfache zu. Erst nach einer Dosis von 20 mg/kg dieses

Präparates stieg die Wasserausscheidung an, die Natrium- und Kaliumkonzentration erreichte die Kontrollwerte. Obwohl dadurch die Natriumausscheidung um das 75-fache anstieg, wurden gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren immer noch 591,7 µval Natrium retiniert. Der Kalium diuretische Effekt der Steroide war bei den nephrotischen Tieren völlig aufgehoben (Tab. 11).

Der Wirkungsverlust der Glucocorticosteroide läßt sich am Beispiel des 6- Methylprednisolon auch bei adrenalektomierten Tieren im Kagawa Test nachweisen. Die durch Aminonucleósidinjektionen von 74,4 (Kontrollwert) auf 24,7 µval erniedrigte Natriumausscheidung wurde durch 200 µg des Steroids auf 42,6 µval erhöht. Der Natrium retinierende Effekt des Aminonucleosids wurde abgeschwächt, nicht aber aufgehoben. Bei nichtnephrotischen Tieren ohne Nebennieren steigerte die gleiche Steroiddosis die Natriumausfuhr um 108,7 µval. Die Natrium diuretische Wirkung wurde auf 1/5 reduziert (Tab. 12).

Die Versuche an den adrenalektomierten Tieren zeigen, daß der Wirkungsverlust der Glucocorticosteroide nicht auf einer erhöhten Aldosteronproduktion beruht.

6. Die Wirkungen der Glucocorticosteroide auf die gestörte Nierenfunktion nephrotischer Ratten

Die Beobachtung, daß Steroide im Infusionsversuch erst in sehr hoher Dosierung die Flüssigkeits- und Natriumausscheidung von nephrotischen Tieren förderten, während

geringere Dosen eine Konzentrierung der Natriumionen im Harn ohne nennenswerte Änderung der Flüssigkeitsbilanz bewirkten, ließ uns vermuten, daß diese Verbindungen zwei verschiedene, dosisabhängige Angriffspunkte besitzen. Eine Zunahme der Natriumkonzentration im Harn kann nur auftreten, wenn pro ml Primärharn weniger Natrium resorbiert wird. Dieser Steroideffekt müßte also auf einer Hemmung der tubulären Rückgewinnung von Natrium beruhen. Die Fähigkeit hoher Glucocorticosteroiddosen, die Natrium- und Wasserausscheidung in gleichem Maße zu fördern, könnte auf eine zusätzliche Erhöhung der glomerulären Filtration zurückzuführen sein. Um diesen zweifachen Wirkungsmechanismus zu prüfen, haben wir Clearanceuntersuchungen mit Steroiden an nephrotischen Ratten durchgeführt.

2 mg/kg Triamcinolonhemisuccinat wurden am 6., 7. und 8. Tag der Aminonucleosidbehandlung subcutan injiziert. Diese Corticosteroiddosis erhöhte die glomeruläre Filtration nur sehr geringfügig (Tab. 13). Die Natriumausscheidung wurde von 0,4 auf 6,1 µval/kg und Minute gesteigert. Die tubuläre Rückgewinnung verringerte sich von 99,9 % auf 99,1 %. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß der Natrium diuretische Effekt auf einer Einschränkung der tubulären Resorption beruht.

Sieben Injektionen von 20 mg/kg 6- Methylprednisolon steigerten die durch Aminonucleosid erniedrigte glomeruläre Filtration sogar etwas über den Normalwert auf 11,0 ml/kg und Minute. Die Natriumausscheidung wurde von 0,4 auf 19,5 µval/kg und Minute erhöht, war aber immer noch 40,1 µval geringer als die der

unbehandelten Tiere. Auch bei unbehandelten Ratten stieg die glomeruläre Filtration unter gleichen Versuchsbedingungen an (Tab.13).

Diese Resultate zeigen den glomerulären Angriffspunkt der Steroide. Zusätzlich beweisen sie, daß die gesteigerte tubuläre Rückgewinnung bei nephrotischen Tieren nicht nur eine Folge des verlangsamten Harnflusses bei eingeschränkter Filtrationsrate ist. Obwohl nämlich die Kontrolltiere und die mit 6- Methylprednisolon behandelten nephrotischen Tiere annähernd die gleiche Menge Natrium filtrierten, wurden von den Kontrollen 1419, von den nephrotischen Ratten aber 1675 µval/kg und Minute zurückgewonnen. Der Prozentsatz des resorbierten Natriums erhöhte sich dabei von 95,9 % auf 98,8 %.

Der Befund weist darauf hin, daß entweder das Aminonucleosid selbst, oder die durch die Verbindung verursachten Änderungen des Zellstoffwechsels zu einer hormonal unabhängigen Steigerung der tubulären Rückgewinnung führen kann. Für die zuletzt genannte Möglichkeit sprechen folgende Resultate:

Wie bereits beschrieben, trat nach 5 Injektionen von 17,5 mg/kg und Tag Aminonucleosid am 6. Tag eine geringfügige Natrium- und Wasserspeicherung auf. Wurde der Infusionsversuch nach der gleichen Anzahl von Injektionen erst am 9. Tag, d.h. 3 Tage nach der letzten Injektion durchgeführt, so war die Natrium- und Wasserretention genau so stark wie bei Tieren, deren Elektrolyt- und Wasserbilanz nach 8 Injektionen am

9. Tag geprüft wurde (Tab.14). Eine allerdings geringere Störung war auch bei Tieren am 9. Tage zu beobachten, die 4 Injektionen erhalten hatten. 3 Injektionen waren ohne Wirkung.

Es ist nicht wahrscheinlich, daß Aminonucleosid noch 3 Tage nach der letzten Injektion in wirksamer Konzentration im Organismus vorhanden ist. Die am 9. Tag auftretenden Störungen müßten demnach als Folgen einer allobiotischen (H e u b n e r 1922/29), d.h. indirekten Wirkung aufzufassen sein.

IV. Diskussion

Nach 7 bzw. 8 Injektionen von Aminonucleosid war die glomeruläre Filtration bei allen Tieren deutlich erniedrigt. Wir mußten daher prüfen, ob und in welchem Ausmaß die Einschränkung der Filtration für die Ödementstehung verantwortlich war. Die Abnahme der Filtration hatte zur Folge, daß weniger Natriumionen in den tubulären Harn gelangen. Hiervon wurde ein größerer Anteil tubulär resorbiert als bei Tieren mit normaler tubulärer Filtration. Die absolut zurückgewonnenen Natriummengen waren dagegen kleiner. Die Beobachtung einer relativ gesteigerten Natriumrückgewinnung läßt natürlich noch keine Entscheidung zu, ob die resorptive Kapazität der Tubulusepithelien bei der experimentell erzeugten Nephrose erhöht war. P i t t s und Mitarbeiter hatten nämlich gezeigt, daß eine Erniedrigung der glomerulären Filtration, die durch Kompression der Aorta bei Hunden erzeugt wurde, die Natriumausscheidung stärker erniedrigt, als auf Grund der Abnahme der glomerulären Filtration von Natrium erwartet werden konnte. Die Autoren erklären dies durch den verlangsamten Harnfluß, der einen verlängerten Kontakt zwischen Primärharn und Tubuluszellen und damit eine stärkere Rückgewinnung von Natrium ermöglicht. Dabei wurde angenommen, daß die resorptive Kapazität der Tubulusepithelien unverändert geblieben war. Gleiche Verhältnisse wurden auch bei den Untersuchungen mit der sog. Stop- Flow-Methode gefunden. Es stellte sich nämlich heraus, daß nach Abklemmung des

Ureters und Sistieren des Harnflusses erheblich mehr Natrium als bei sog. freien Harnfluß resorbiert wurde (M a l v i n , S u l l i v a n und W i l d e (1957, 1958); P i t t s , G u r d , K e s s l e r und H i e r h o l z e r (1958)). Es war daher nicht ausgeschlossen, daß die durch Reduktion der glomerulären Filtration erzeugte glomerulär- tubuläre Imbalance ausreicht, um die Natrium-Retention der nephrotischen Tiere zu verursachen.

Wir haben versucht, die Frage auf folgende Weise zu klären:

Durch Anwendung von Guanethidin wurde die glomeruläre Filtration in einen gleichen Bereich herabgesetzt und die Menge des resorbierten Natrium mit der bei nephrotischen Ratten verglichen.

Durch Gabe von Glucocorticoiden (6- Methylprednisolon) wurde die nach Einwirkung von Aminonucleosid erniedrigte glomeruläre Filtration auf den Kontrollwert erhöht und die Resorption des Elektrolyten der von "normalen" Tieren gegenübergestellt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die resorptive Kapazität des Tubulusepithels bei der Aminonucleosidnephrose gesteigert ist, da unter beiden Bedingungen die Rückgewinnung von Natrium bei den nephrotischen Tieren höher war.

Die herabgesetzte Filtration könnte durch eine verminderte Nierendurchblutung verursacht werden. Hierfür sprechen auch die Untersuchungen von B r u n n e r (1960), der eine Erniedrigung der PAH-

Clearance auf ein Drittel des Normalwertes fand. Diese Reduktion entspricht etwa dem Ausmaß der unter unseren Versuchsbedingungen auftretenden Filtrationseinschränkung. G r o s s , B u s c h o r und Z e u g i n (1960) fanden eine starke Erniedrigung des Blutdruckes bei nephrotischen Ratten. Dies könnte eine Ursache für die verminderte Nierendurchblutung sein. Warum der Blutdruck absinkt, konnte bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. G r o s s und Mitarbeiter nehmen an, daß eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, die durch Eiweißverluste verursacht ist, dafür verantwortlich ist. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß hierbei eine Abnahme der Herzleistung eine Rolle spielt.

Die Abnahme der Filtration könnte aber auch auf einer Zerstörung, d.h. einem Ausfall von Glomurula beruhen. Die histologischen Untersuchungen von A l e x a n d e r und H u n t (1961) haben gezeigt, daß an den Glomerula nephrotischer Tiere Veränderungen auftreten, die denen beim nephrotischen Syndrom des Menschen ähneln. Es sind allerdings keine Angaben vorhanden, wieviele Glomerula geschädigt werden.

Wenn ein Ausfall von Glomerula für die Filtrationseinschränkung verantwortlich sein sollte, so würde aber der Harnfluß in den restlichen, funktionstüchtigen Nephren nicht verlangsamt und der Kontakt zwischen Harn und Tubuluszellen nicht verlängert sein. Unter diesen Bedingungen kann eine gesteigerte Rückgewinnung n u r auf der Steigerung der resorptiven Kapazität der Tubuluszellen beruhen.

Als Ursache für eine gesteigerte resorptive Fähigkeit für Natrium kennt man bisher eine gesteigerte Produktion von Mineralocorticoiden. Zahlreiche Untersucher haben gefunden, daß bei verschiedenen Ödemkrankheiten, insbesondere beim nephrotischen Syndrom, mehr Aldosteron als bei gesunden Versuchspersonen im Harn ausgeschieden wird (Deming und Luetscher (1950); Singer und Wener (1953); Axelrod, Cates, Johnson und Luetscher (1955); Luetscher, Neher und Wettstein (1956); Thorn, Ross, Crabbé und van't Hoff (1957).

Bei der Aminonucleosidnephrose konnte sogar eine erhöhte Konzentration von Aldosteron im Nebennierenvenenblut gemessen werden (Singer; Das Gupta und Giroud). Diese Beobachtungen führten zu der Aufstellung der bekannten Hypothese, nach der die Rückgewinnung von Natriumionen unter dem Einfluß von Aldosteron gesteigert wird.

In unseren Versuchen trat auch bei den adrenalektomierten nephrotischen Ratten eine gesteigerte Resorption von Natrium auf. Ein Unterschied bestand allerdings darin, daß die nebennierenlosen Tiere etwas weniger Natrium retinierten. Diese Differenz konnte ausgeglichen werden, wenn die adrenalektomierten Tiere mit Aldosteron behandelt wurden. Dies zeigt, daß den Mineralocorticosteroiden nur eine relativ geringe Bedeutung für die Steigerung der Resorption zukommt. Bei Versuchen an intakten Tieren ließ sich durch eine einmalige

Injektion von Aldosteron eine geringe Natriumretention erzeugen. Sie war nicht mehr nachzuweisen, wenn das Mineralocorticoid chronisch verabfolgt wurde (P e t e r s 1959). Diese auch beim Menschen beobachtete Wirkungsabnahme zeigt, daß ein vermehrtes Auftreten von Aldosteron im Organismus keine länger anhaltenden Natriumretentionen hervorrufen kann (B a r g e r , B e r l i n und T u l e n k o 1958; T r u n i g e r und S i e g e n t h a l e r 1960). Offensichtlich gibt es aber Bedingungen, unter denen die Hormonwirkung verstärkt und verlängert wird (Tab. 12 und 13). Einen derartigen Effekt konnten wir bei Tieren feststellen, die 5 Aminonucleosidinjektionen erhalten hatten. Die Ursache dieser Wirkungsverstärkung ist nicht bekannt.

Auffälligerweise steht der Verstärkung der Natrium retinierenden Wirkung der Mineralocorticoide eine Abschwächung der Natrium eliminierenden Wirkung der Glucocorticosteroide gegenüber. Der Natrium diuretische Effekt dieser Verbindungen kann auf eine Erhöhung der glomerulären Filtration (P e t e r s 1959) und eine Hemmung der tubulären Resorption zurückgeführt werden. Bei Versuchen mit 6- Methylprednisolon gelang es, die durch Aminonucleosid erniedrigte glomeruläre Filtration zu normalisieren. Hierzu waren allerdings sehr hohe Dosen (20 mg/kg und Tag) erforderlich. Geringere Steroiddosen (2 mg/kg und Tag Triaminolon) beeinflußten die Filtration nicht, erniedrigten aber die gesteigerte tubuläre Rückgewinnung. Die Reduktion war aber geringer als die durch Aminonucleosid hervorgerufene Steigerung.

Dies spricht dafür, daß der Wirkungsverlust der Glucocorticoide auf der Erhöhung der resorptiven Kapazität der Tubuluszellen und nicht auf der Einschränkung der glomerulären Filtration beruht.

Im Kagawa Test haben wir bei adrenalektomierten Tieren ohne Nephrose festgestellt, daß Glucocorticoide die Natriumretentionen verhinderten, die nach Injektion von Aldosteron auftraten (Tab. 7). Dieser Glucocorticosteroideffekt ist nicht als kompetitiver Antagonismus gegenüber Aldosteron aufzufassen. Eine Natrium und Kalium eliminierende Wirkung der Glucocorticosteroide zeigte sich nämlich auch an adrenalektomierten Tieren, die kein Aldosteron erhalten hatten. Es ist denkbar, daß die Wirkungsabnahme der Glucocorticoide bei nephrotischen Tieren eine der Ursachen für die Wirkungsverstärkung des Aldosterons ist.

Auf Grund der diskutierten Befunde läßt sich für die Ödementstehung bei der Aminonucleosidnephrose folgende Theorie aufstellen (Abb. 7) :

Die durch Aminonucleosid verursachten Stoffwechselstörungen führen zu einer Erniedrigung der Nierendurchblutung und dadurch zu einer Abnahme der glomerulären Filtration. Diese Veränderung kann durch Glucocorticosteroide aufgehoben werden.
Eine weitere Auswirkung der Stoffwechselstörung zeigt sich in einer Zunahme der resorptiven Fähigkeit der Tubuluszellen. Diese Veränderung kann durch Glucocorticosteroide nur abgeschwächt werden.

Sie wird durch die vermehrte Inkretion von Aldosteron verstärkt. Die Aldosteronwirkung wird aber erst durch eine Abnahme des entgegengesetzt gerichteten Glucocorticoideffekts am Tubulusepithel ermöglicht.

V. Zusammenfassung

Bei Ratten wurde durch tägliche subcutane Injektion von 17,5 mg/kg Aminonucleosid eine Nephrose erzeugt. Durch Bilanzanalysen wurde festgestellt, daß nach 5 Injektionen der Verbindung die Flüssigkeits- und Natriumausscheidung auf die Hälfte der Kontrollwerte absank. Bis zu diesem Zeitpunkt waren die Tiere in der Lage, die Natriumkonzentration im Harn der Elektrolytkonzentration in der Infusionsflüssigkeit anzupassen. Nach der 7. und 8. Injektion wurde mehr Natrium als Flüssigkeit retiniert. Bei Tieren, die 5 oder 8 Injektionen von Aminonucleosid erhalten hatten, war die Natrium- und Wasserretention gleich groß, wenn die Bilanz am 9. Tage nach Beginn der Aminonucleosidbehandlung geprüft wurde. Dies spricht dafür, daß die Störung im Elektrolyt- und Wasserhaushalt nicht durch das Aminonucleosid selbst, sondern durch Veränderungen im Stoffwechsel verursacht wird, die eine Folge der Aminonucleosidzufuhr sind.

Die Bestimmung der Inulinclearance ergab, daß die glomeruläre Filtration der nephrotischen Tiere auf etwa 30 % des Kontrollwertes erniedrigt war. Dies hatte zur Folge, daß weniger Natriumionen in den tubulären Harn gelangten. Davon wurde ein größerer Anteil als bei Tieren mit normaler Filtration tubulär zurückgewonnen. Ähnliche Veränderungen traten auch bei adrenalektomierten nephrotischen Tieren auf. Ein Unterschied bestand darin, daß die adrenalektomierten Ratten

etwas weniger Natrium resorbierten. Diese Differenz konnte durch Zufuhr von Aldosteron ausgeglichen werden. Daraus wurde gefolgert, daß die vermehrte Sekretion von Aldosteron für die Ödementstehung nur von relativ geringer Bedeutung ist.

Die Injektion von Aldosteron bewirkte bei Tieren ohne Nierenfunktionsstörung nur eine geringe und kurzanhaltende Natriumretention. Dieser Effekt war bei nephrotischen Tieren verstärkt und verlängert. Die Wirkungszunahme könnte auf den Wirkungsverlust der Glucocorticosteroide zurückgeführt werden. Diese Verbindungen sind nämlich in der Lage, die Natrium retinierende Aldosteronwirkung bei nebennierenlosen Ratten aufzuheben.

Es konnte gezeigt werden, daß die resorptive Kapazität der Tubuluszellen bei nephrotischen Ratten gesteigert ist. Auch bei gleicher Filtrationshöhe wurde von den nephrotischen Tieren wesentlich mehr Natrium zurückgewonnen. Dies zeigte sich in Experimenten, in denen wir die glomeruläre Filtration normaler Tiere durch Zufuhr von Guanethidin annähernd so stark wie die von nephrotischen Tieren senkten, oder die durch Aminonucleosid erniedrigte glomeruläre Filtration durch 6- Methylprednisolon normalisierten.

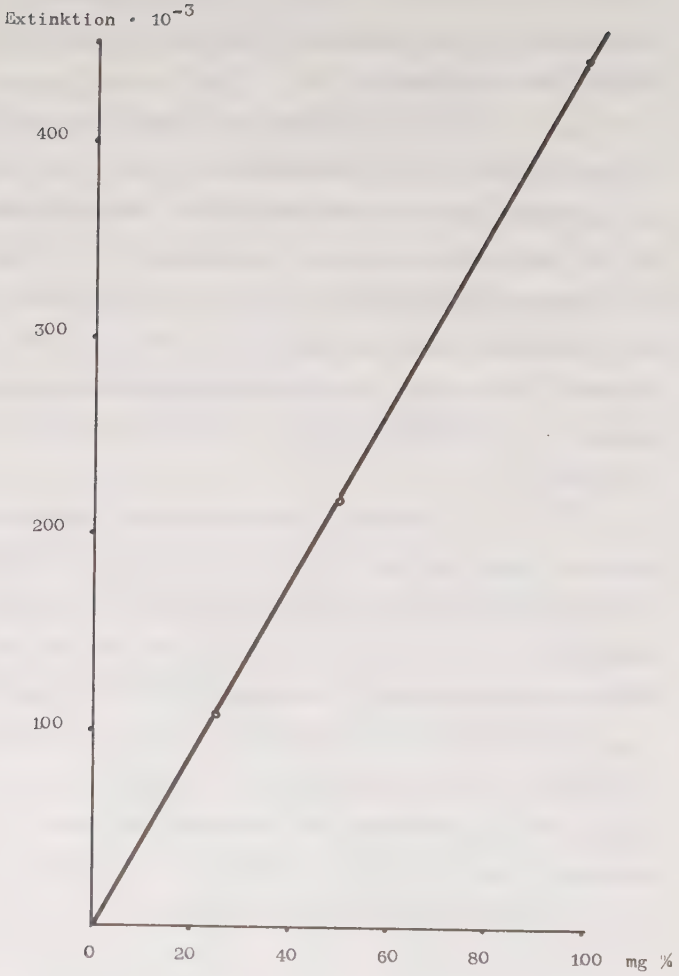


Abb. 1
Eichkurve zur Berechnung der Inulinkonzentration in Serum und Harn. (λ = 578 mμ)

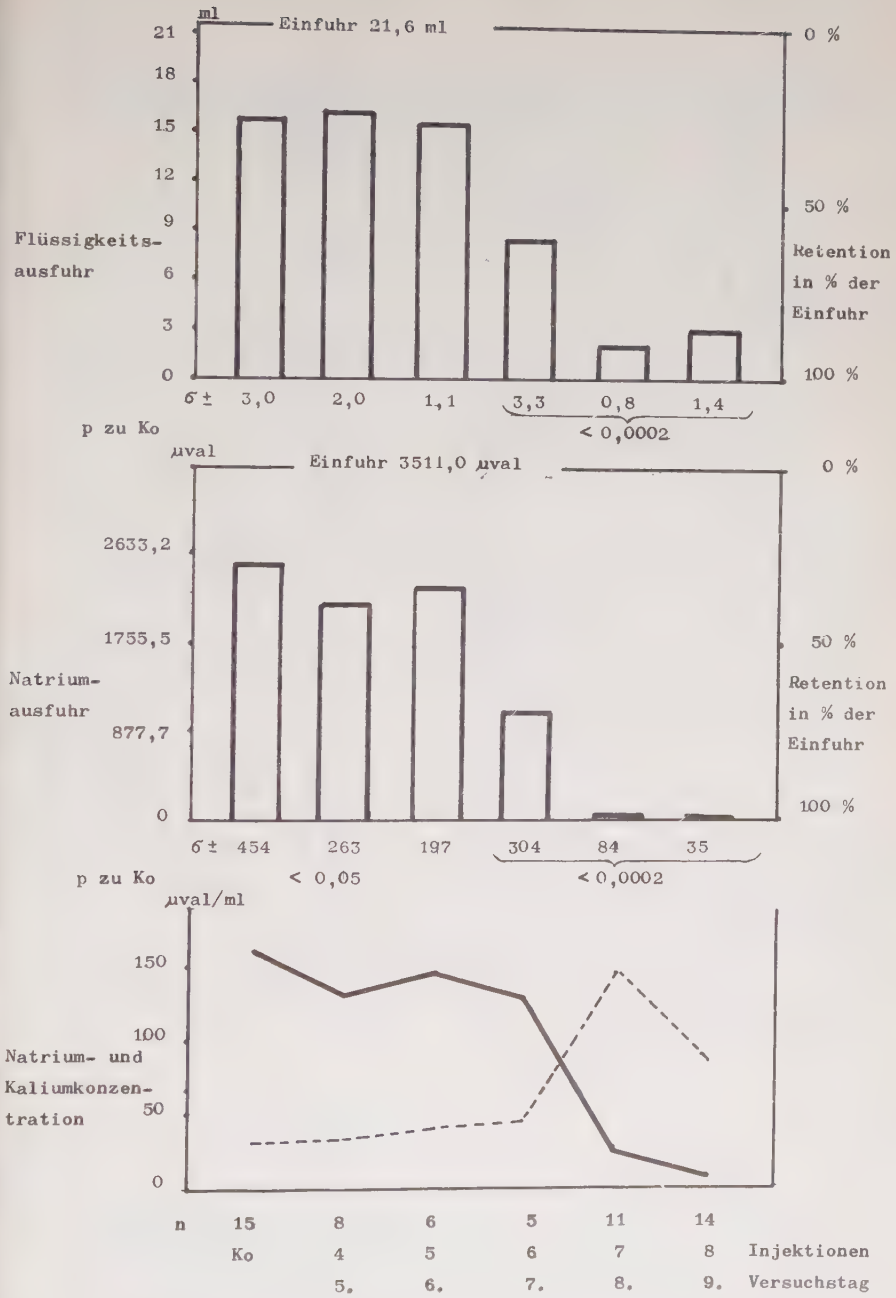


Abb. 2 Entwicklung der Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt bei Ratten mit einer Aminonucleosidnephrose. 4 stündiger Infusionsversuch mit isotonischer Salzlösung. ——— Natriumkonzentration ------ Kaliumkonzentration 7.

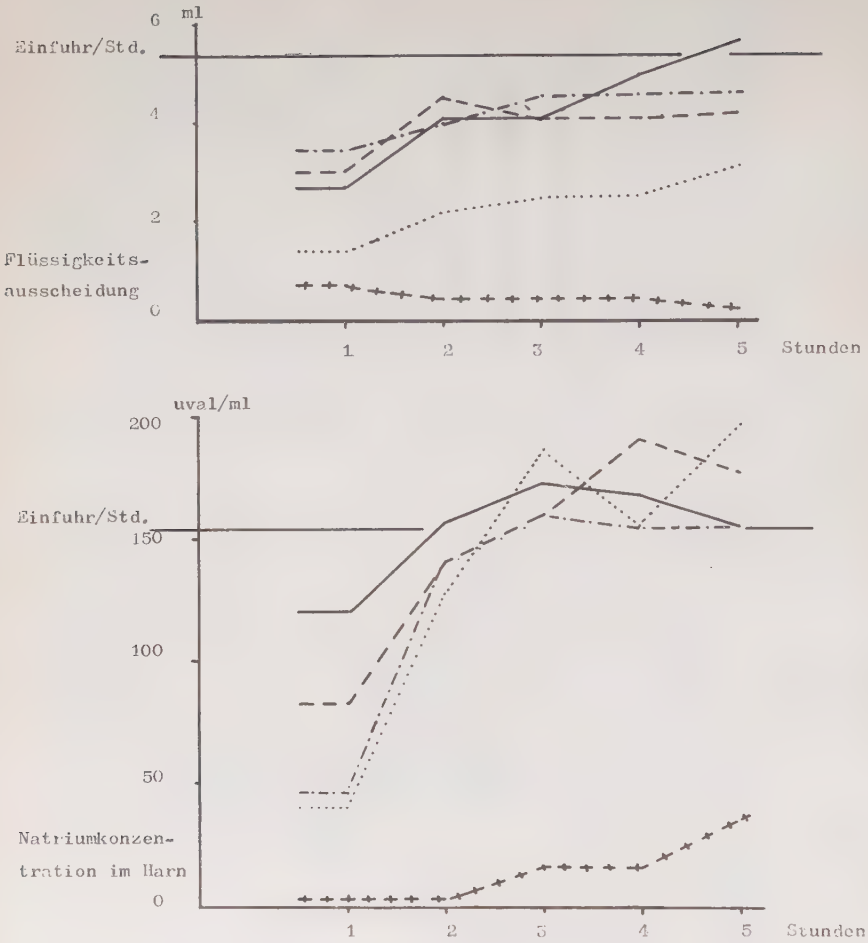


Abb. 3

Flüssigkeitsausscheidung und Natrium-konzentration im Harn nephrotischer Ratten. (Erklärung siehe Text).

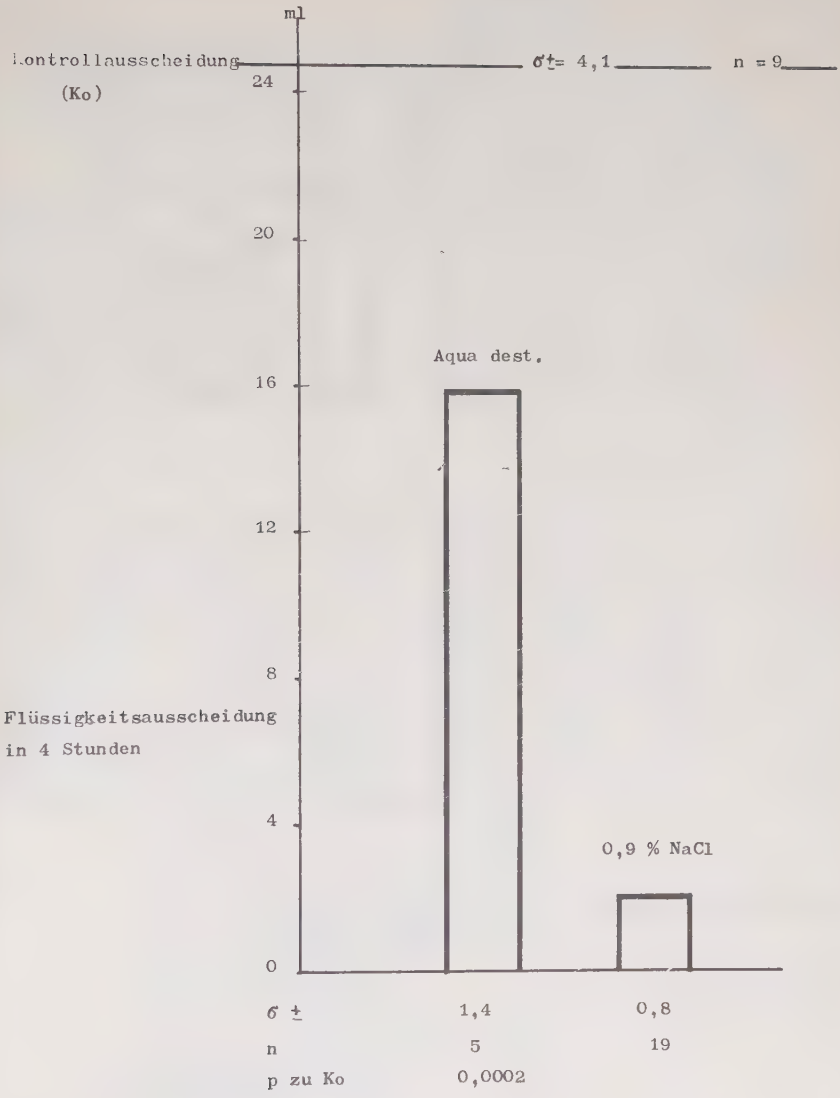
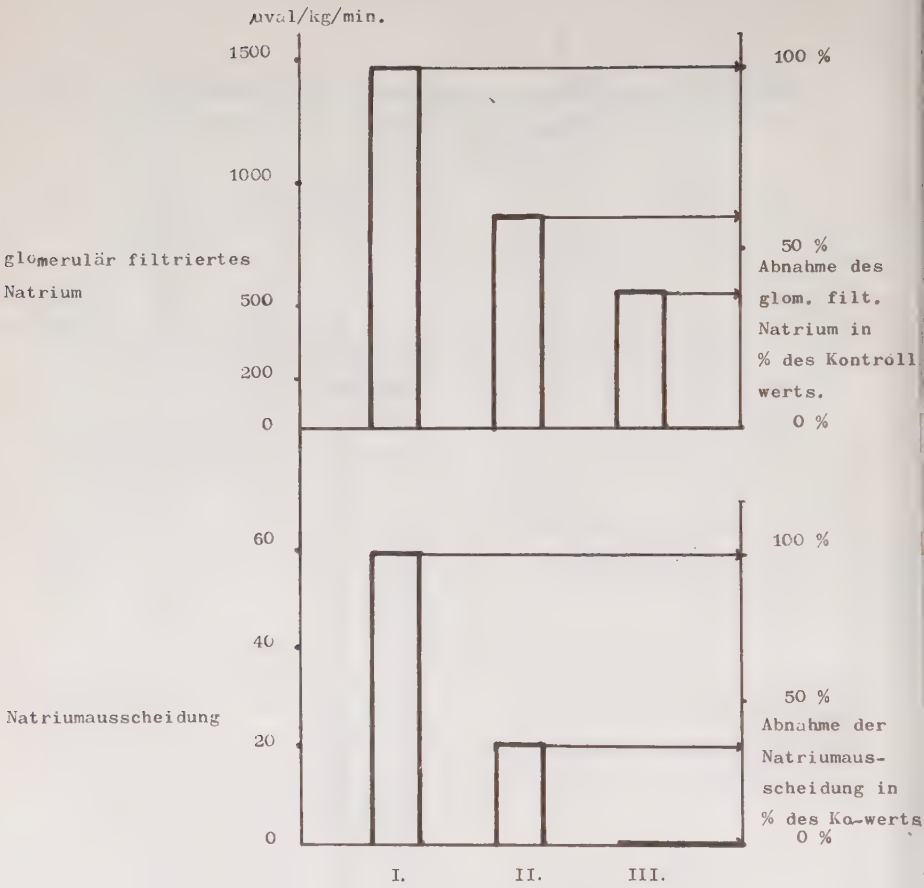


Abb. 4

Flüssigkeitsausscheidung von nephrotischen Ratten nach Infusion gleicher Mengen von isotonischer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser. (4 stündige Infusion mit 5,4 ml/Stunde.).

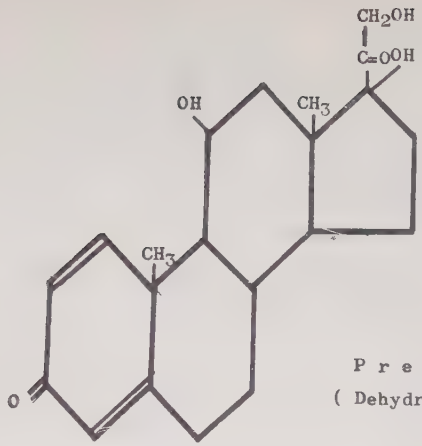


glomerulär filtriertes Na / ausgeschiedenes Natrium =	$2{,}48 \cdot 10^1$	$4{,}22 \cdot 10^1$	$1{,}37 \cdot 10^3$
Steigerung der Rückgewinnung in % des Kontrollwertes.		70,2 %	5424,0 %

I. Kontrollen II. 15 mg/kg Guanethidin III. 7 Injekt. Aminonucleosid

Abb. 5

Beziehungen zwischen glomerulärer Filtration und Natriumausscheidung nach Injektion von Guanethidin und bei nephrotischen Ratten. (Nach Werten aus Tabelle 2 und 3).



P r e d n i s o l o n
(Dehydro- hydrocortison)

	R_1	R_2	R_3
6- Methylprednisolon (6-α-Methyl- prednisolon)	-	CH_3	-
Triamcinolon (16 α-Hydroxy- 9 α- fluoro- prednisolon)	F	-	OH
Dexamethason (16 α- Methyl- 9 α- fluoro- prednisolon)	F	-	CH_3

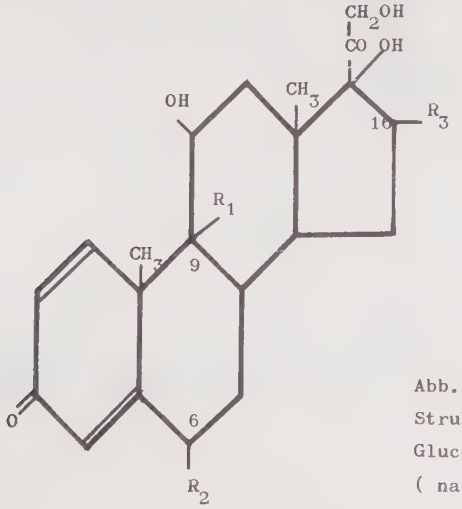


Abb. 6
Strukturformeln synthetischer Glucocorticosteroide.
(nach Ehrenstein, 1958)

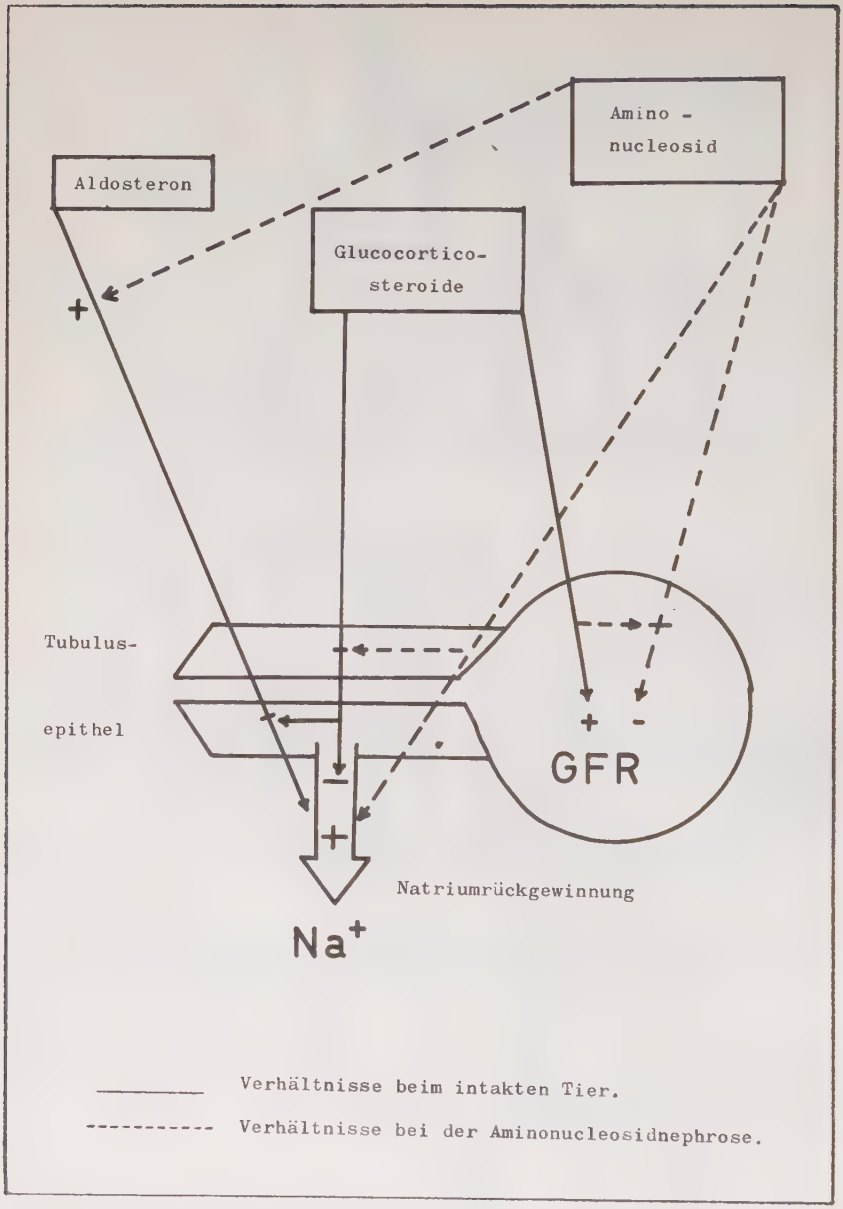


Abb. 7 Schematische Darstellung der Ödementstehung bei der Aminonucleosidnephrose

	Normale Tiere			5 Inj. Aminonucleosid			6 Inj. Aminonucleosid			7 Inj. Aminonucleosid		
	(Ko)	A	Δ		A	Δ		A	Δ		A	Δ
Flüssigkeit in ml	15,7	14,1	1,6	15,6	9,7	5,9	8,5	5,1	3,4	2,1	2,1	0
σ ±	3,0	1,9	3,5	1,1	2,4	2,6	3,3	2,4	4,1	0,8	0,5	0,9
Natrium in µval	2486,4	2012,2	474,2	2308,9	1152,1	1156,8	1059,3	725,3	334,0	48,4	4,6	43,8
σ ±	453,9	277,5	531,9	196,9	496,9	534,8	393,5	394,9	498,0	84,3	3,8	84,4
p			< 0,01			< 0,0002						< 0,05
Natrium-Konzentration µval/ml	158,9	143,4	15,5	148,1	114,5	33,6	128,5	135,3	6,8	24,8	2,0	22,8
σ ±	10,7	12,3	16,2	58,9	23,8	63,2	18,4	26,2	32,1	34,6	1,3	34,7
Kalium in µval	431,5	629,1	197,7	582,3	583,7	48,5	359,7	359,7	0	254,6	151,8	102,8
σ ±	76,9	138,2	258,1	146,1	75,9	164,3	94,9	29,1	99,2	86,0	39,8	94,8
Kaliumkonzentration in µval/ml	28,2	44,7	16,5	37,5	58,6	2,11	45,3	86,0	40,7	142,7	71,4	71,3
σ ±	6,5	7,5	9,9	9,7	14,6	17,5	12,2	40,4	42,2	79,4	12,2	80,3
n	15	8		6	10		5	4		19	7	

Tab. 1 Die Wirkung von Aldosteron auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt "normaler" und neprotischer Ratten. A = eine Injektion von 160 ug/kg Aldosteron

Versuchsstunden →	Natriumausscheidung in µval				
	1	2	3	4	1 - 4
"normale" Tiere (Ko)	316,5	640,4	715,8	816,2	2486,4
σ ±	118,7	139,2	181,6	128,4	453,9
"normale" Tiere nach Injektion von Aldosteron	122,6	549,0	560,0	727,1	2012,2
σ ±	56,0	100,9	120,4	167,6	277,5
Δ_1 Natrium	193,9	91,4	155,8	89,1	474,2
σ ±	131,1	172,0	217,9	210,9	531,9
Tiere mit 5 Inj. Aminonucleosid	244,9	615,9	662,3	780,9	2308,9
σ ±	94,0	46,2	107,2	87,9	196,9
Tiere mit 5 Inj. Aminonucleosid nach Injektion von Aldosteron	60,8	203,9	430,0	414,0	1152,1
σ ±	44,2	149,6	245,7	144,9	496,9
Δ_2 Natrium	184,1	412,0	232,3	366,9	1156,8
σ ±	103,9	156,5	268,1	169,4	534,7
p Δ_1 zu Δ_2		< 0,0002		< 0,0002	< 0,0005

Tab. 2

Verstärkung der Natrium retinierenden Wirkung von 160 µg/kg Aldosteron nach fünftägiger Aminonucleosidbehandlung.

	Einfuhr in 4 Std.	Ausfuhr in 4 Std.			
		Ratten ohne Nebennieren			Ratten mit Nebennieren
		Kontrollen (Ko)	8 Inj. Aminonucleosid, 9. Versuchstag		
				Aldosteron 160 µg/kg/Tag	
Flüssigkeit in ml	21,6	5,4	1,6	1,7	3,1
σ ±		2,8	1,2	1,6	1,4
p zu Ko			< 0,005		
Natriumkonzentration in µval/ml	154,0	273,0	46,8	15,3	7,8
σ ±		87,4	12,8	3,3	8,5
p zu Ko			< 0,0002		
Natriumausscheidung in µval	3511,0	1248,0	83,2	28,7	26,2
σ ±		470,2	74,3	27,8	35,3
p zu Ko			< 0,05		
n		8	12	4	13

Tab. 3

Flüssigkeits- und Natriumretention adrenalektomierter, nephrotischer Ratten nach Infusion von isotonischer Kochsalzlösung.

	Tiere mit Nebennieren		Tiere ohne Nebennieren	
	Kontrollen	7 Inj.von Amino-nucleosid	Kontrollen	7 Inj.von Amino-nucleosid
glomeruläre Filtration in ml/kg und Minute	9,6	3,6	6,4	2,3
6 ±	2,1	1,4	1,8	1,3
p zu Kontrollen		< 0,0002		< 0,0002
glomerulär filtriertes Natrium in µval/kg/min	1478,4	554,4	985,6	338,8
tubulär resorbiertes Natrium in µval/kg und Minute	1418,8	553,3	959,6	337,3
in % des glomerulär filt. Natriums	95,9	99,8	97,4	99,6
Natriumausscheidung im Harn in µval/kg/min	59,6	1,1	26,0	1,5
Natriumretention in µval/kg und Minute	13,6	72,1	47,2	71,6
in % der Einfuhr	18,6	98,4	76,4	97,9
n	11	20	10	8

Tab. 4

Abnahme der glomerulären Filtration und relative Zunahme der tubulären Resorption von Natrium bei nephrotischen Ratten mit und ohne Nebennieren. (Einfuhr 73,2 µval/kg/min)

	Kontrollen	Guanethidin i.p.	
		10 mg/kg	15 mg/kg
glomeruläre Filtration in µval/kg und Minute	9,6	6,2	5,6
$\sigma \pm$	2,1	0,9	2,3
p zu Kontrollen	-	< 0,0002	< 0,0002
glomerulär filtriertes Natrium in µval/kg/min.	1478,4	954,8	862,4
tubulär resorbiertes Natrium in µval/kg und Minute	1418,8	935,3	842,0
in % des glomerulär filtr. Natriums	95,9	97,9	97,6
Natriumausscheidung im Harn in µval/kg und Minute	59,6	19,5	20,4
Natriumretention in µval/kg und Minute	13,6	53,7	52,8
in % der Einfuhr	18,6	73,4	72,1
n	11	11	8

Tab. 5

Abnahme der glomerulären Filtration und relative Zunahme der tubulären Resorption von Natrium nach Injektion von Guanethidin. (Einfuhr : 73,2 µval/kg und Minute).

	Einfuhr in 4 Std.	Ausfuhr in 4 Stunden			
		Kontrollen	Dexamethason 80 µg/kg	6- Methylprednisolon 16 mg/kg	Triamcinolon 1 mg/kg
Flüssigkeit in ml	21,6	5,4	18,0	38,2	11,1
σ ±		2,8	2,4	6,1	2,4
Natrium in µval	3511,0	1248,0	2647,4	6592,3	2766,4
σ ±		470,2	210,4	778,4	78,1
Natriumkonzentration in µval/ml	154,0	273,0	148,0	174,0	259,7
σ ±		87,4	9,0	8,9	54,7
Kalium in µval	0,0	179,0	516,9	732,5	476,0
σ ±		87,0	7,0	54,8	33,3
Kaliumkonzentration in µval/ml	-	41,3	29,2	19,0	44,9
σ ±		21,3	3,8	2,0	10,1
n		8	3	4	3

Tab. 6

Diuretischer Effekt von Glucocorticosteroiden bei adrenalektomierten Ratten mit einem Adiuretinödem. (4 stündige Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung).

	Ausfuhr in 4 Std.				Einfuhr in 4 Std.
	Kontrollen	Dexamethason 80 µg/kg	6- Methylprednisolon 16 mg/kg	Triamcinolon 1 mg/kg	
Flüssigkeit in ml	15,7	24,5	19,4	17,9	21,6
σ ±	3,0	1,1	1,7	1,6	
Natrium in µval	2486,4	3948,1	2998,0	2962,1	3511,0
σ ±	453,9	224,3	327,1	320,9	
Natriumkonzentration in µval/ml	158,9	160,7	156,1	165,0	154,0
σ ±	10,9	4,7	19,3	7,3	
Kalium in µval	431,5	755,9	505,0	697,9	0,0
σ ±	76,9	92,7	20,3	75,0	
Kaliumkonzentration in µval/ml	28,2	30,7	26,3	39,0	-
σ ±	6,5	2,6	1,6	3,4	
n	14	4	4	6	

Tab. 7

Diuretischer Effekt von Glucocorticosteroiden bei Ratten mit Nebennieren. (4 stündige Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung).

	Einfuhr in 4 Std.	Ausfuhr in 4 Stunden			
		Kontrollen (Ko)	Dexamethason 80 µg/kg s.c.	6- Methyl-Prednisolon 6,8 mg/kg s.c.	Triamcinolon 1 mg/kg p.o.
Flüssigkeit in ml	21,6	15,7	21,9	18,3	19,4
σ ±		3,0	1,6	0,7	1,8
Natriumkonzentration in µval/ml	154,0	158,9	154,9	179,7	161,8
σ ±		10,7	10,3	8,1	14,5
Natrium in µval	3511,0	2486,4	3389,9	3295,2	3368,5
σ ±		453,9	259,6	225,4	271,5
p zu Ko			< 0,0002	< 0,0002	< 0,0002
Kaliumkonzentration in µval/ml	0,0	28,2	38,6	32,9	44,4
σ ±		6,5	3,1	3,8	5,4
Kalium in µval	0,0	431,5	844,2	604,8	854,4
σ ±		76,9	54,8	92,7	64,2
p zu Ko			< 0,0002	< 0,005	< 0,0002
n		15	5	4	4

Tab. 8

Natrium und Kalium diuretischer Effekt von Glucocorticosteroiden nach siebenmaliger, täglicher Verabfolgung.
(4 stündiger Infusionsversuch mit isotonischer Kochsalzlösung

	Aldosteron 1 µg/ Tier					Aldosteron 25 µg/ Tier	
	Kontrollen		6- Methyl-prednisolon 200 µg/Tier	Triamcinolon 200 µg/Tier	Dexamethason 40 µg/Tier		6- Methyl-prednisolon 200 µg/Tier
Natriumausscheidung in µval	74,4	15,3	63,6	67,2	66,0	19,0	71,3
σ ±	48,8	4,0	43,0	26,1	28,1	8,2	31,5
p zu Ko		0,0005				< 0,001	
p zu Aldo.			< 0,005	< 0,001	< 0,005		< 0,003
Kaliumausscheidung in µval	77,6	73,8	193,0	229,1	176,0	58,1	179,0
σ ±	65,9	12,6	42,6	61,5	38,4	12,9	40,2
p zu Ko			< 0,0005	< 0,0005	< 0,005		< 0,005
n	13	6	5	6	5	9	6

Tab. 9 Aufhebung des Natriumretinierenden Aldosteroneffektes durch Glucocorticosteroide (Kagawa Test)

			9. Versuchstag 8 Injektionen von Aminonucleosid				
				Glucocorticosteroide			
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Flüssigkeit in ml	21,6	15,7	3,1	3,3	2,7	11,4	3,1
σ ±		3,0	1,4	0,4	3,6	4,7	2,2
p zu III		<0,0002				<0,0005	
Natrium in µval	3511,0	2486,4	26,3	7,6	364,4	1894,7	218,2
σ ±		453,9	35,3	4,8	636,7	889,9	359,1
p zu III		<0,0002				<0,0002	
Natriumkonzentration in µval/ml	154,0	158,9	7,8	3,4	73,4	161,8	43,8
σ ±		10,7	8,5	1,1	54,2	14,5	42,7
p zu III		<0,0002			<0,02	<0,0002	
Kalium in µval	0,0	431,5	279,8	290,5	139,0	256,4	227,8
σ ±		76,9	153,6	36,9	82,4	102,4	188,6
Kaliumkonzentration in µval/ml	-	28,2	88,7	88,2	107,3	23,5	104,2
σ ±		6,5	15,7	10,4	45,2	7,9	28,1
n		15	13	3	5	7	6

I. Einfuhr
II. normale Kontrollen
III. - VII. 8 Inj. Aminonucleosid, dazu :
IV. Dexamethason 80 µg/kg und Tag
V. 6- Methylprednisolon 15 mg/kg und Tag
VI. 6- Methylprednisolon 20 mg/kg und Tag
VII. Triamcinolon 10 mg/kg und Tag p.o.

Tab. 10 Wirkungen der Glucocorticoide bei Ratten mit Aminonucleosidnephrose

	Mehrausscheidung gegenüber den entsprechenden Kontrollen					
	Flüssigkeit ml		Natrium µval		Kalium µval	
	normal	nephrot.	normal	nephrot.	normal	nephrot.
Dexamethason +	6,2	0,2	902,5	-	412,7	11,7
6- Methylprednisolon+	2,6	-	808,8	338,1	173,3	-
Triamcinolon +	3,7	-	882,1	36,0	422,9	-

+ Dosierungen siehe Tabellen 6 und 8

Tab. 11

Vergleich der Glucocorticosteroidwirkungen bei Tieren mit und ohne Aminonucleosidnephrose.

	Kontrollen	7 Inj. Aminonucleosid		
			6- Methylprednisolon 200 µg/ Tier	
Natriumausscheidung in µval	74,4	24,7	42,6	183,1
6 ±	48,8	10,9	15,1	42,2
		p < 0,0002		
p zu Ko		< 0,003		< 0,0002
n	13	10	8	6

Tab. 12

Wirkungsverlust von 6- Methylprednisolon bei nephrotischen Tieren ohne Nebennieren. (Kagawa Test).

	Kontrollen		7 Inj. Aminonucleosid		
		6- Methylprednisolon 20 mg/kg und Tag		Triamcinolon 2 mg/kg und Tag	
glomeruläre Filtration ml/kg und Min.	9,6	13,2	11,0	4,4	3,6
$\sigma \pm$	2,1	2,9	0,9	1,0	1,4
p zu Kontrollen		$< 0,02$		$< 0,0002$	$< 0,0002$
glomerulär filtriertes Natrium µval/kg und Min.	1478,4	2032,8	1694,0	677,6	554,4
tubulär resorbiertes Natrium µval/kg und Minute	1418,8	1955,4	1674,5	671,5	554,0
in % des glomerulär filtrierten Natrium	95,9	96,2	98,8	99,1	99,9
Natriumeinfuhr in µval/kg und Minute	73,2	73,2	73,2	73,2	73,2
Natriumausscheidung im Urin µval/kg und Minute	59,6	77,4	19,5	6,1	0,4
Natriumretention µval/kg und Minute	13,6	-	53,7	67,1	72,8
in % der Einfuhr	18,6		73,4	91,6	99,4
n	11	5	7	8	20

Tab. 13

Der Einfluß von Glucocorticosteroiden auf die glomeruläre Filtration und die tubuläre Resorption.

	Kontrollen	nephrotische Ratten					
		3 Inj.	4 Inj.		5 Inj.		8 Inj.
Versuchstage		9.	5.	9.	6.	9.	9.
Flüssigkeit in ml	15,7	15,1	16,2	6,7	15,6	2,5	3,1
σ ±	3,0	1,5	2,0	2,6	1,1	2,0	1,4
Natrium in µval	2486,4	2320,9	2110,2	1071,0	2309,0	27,8	26,3
σ ±	453,9	66,6	263,0	471,2	196,9	12,8	1,4
Natriumkonzentration in µval/ml	158,9	155,2	129,2	155,8	148,1	10,7	7,8
σ ±	10,9	11,2	6,0	22,6	5,9	2,5	8,5
Kalium in µval	431,5	516,1	543,5	475,6	582,3	326,4	279,8
σ ±	76,9	87,4	78,7	37,2	146,1	74,2	153,6
Kaliumkonzentration in µval/ml	28,2	34,0	33,4	84,7	37,5	132,0	88,7
σ ±	6,5	2,4	3,6	35,9	9,7	77,5	15,7
n	15	3	8	3	6	3	13

Tab. 14

Die Bedeutung der Behandlungsdauer für die Entwicklung des nephrotischen Syndroms.

Literaturverzeichnis

Alexander, C.S. and V.R. Hunt: Inhibition of Aminonucleoside Nephrosis in rats.I. The effect of Adenine, Adenosine and Adenosine Triphosphate. Am. Journ. Path. 38, 23 (1961)

Axelrod, B.J., J.E. Cates, B.B. Johnson and J.A. Luetscher: Aldosterone in Urine of normal Men and of Patients with Oedema; its increased Recovery after Hydrolysis with Acid and with ß- Glucuronidase. Brit. med. J. 1, 196 (1955)

Bartorelli, C., N. Gargano, D. Regoli und A. Zanchetti: Die Wirkung langdauernder Guanethidin Verabreichung auf die Nierenfunktion von Hochdruckkranken. Dtsch. med. Wschr. 28 a, 1271 (1960)

Brunner, H. : Renale Wirkungen von Acetazolamid, Chlorothiazid und Chlormerodrin bei Ratten mit Aminonucleosidnephrose. Naunyn- Schmiedeberg's Arch.exp. Path. Pharmak. 240, 28 (1960)

Barger, A.C., R.D. Berlin and J.F. Tulenko: Infusion of Aldosterone, 9α-Fluorohydrocortisone and Antidiuretic Hormone into the renal Artery of normal and adrenalectomized unanesthetized Dogs: Effect on Electrolyte and Water Excretion. Endocrinology, 62, 804 (1958)

Das Gupta, D. and C.J.P. Giroud: Experimental Aminonucleoside Nephrosis: I. Action of Cortisone on Aldosterone and Corticosterone production. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 98, 334 (1958)

Das Gupta, D., N. Kalant and C.J.P. Giroud: Experimental Aminonucleoside Nephrosis: II. Effect of Adrenalectomy on Fluid Retention of Aminonucleoside Nephrosis. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 100, 602 (1959)

Deming, Q.B., and J.A. Luetscher jr.: Bioassay of desoxycorticosteronelike material in urine. Proc.Soc. exp. Biol. (N.Y.) 73, 171 (1950)

Desaulles, P., J. Tripod und W. Schuler: Wirkung von Elektrocortin auf die Elektrolyt- und Wasserausscheidung im Vergleich zu Desoxycorticosteron. Schweiz. med. Wschr. 83, 1088 (1953)

Fiegelson, E.B., J.W. Drake and L. Recant: Experimental Aminonucleoside Nephrosis in Rats. J. Lab. clin. Med. 50, 437 (1957)

Frenk, S., J.M. Antonowicz, J.M. Craig and J. Mettloff: Experimental nephrotic Syndrome induced in Rats by Aminonucleoside. Renal lesions and body Electrolytic composition. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 89, 424 (1955)

Führ, J., J. Kaczmarczyk und C.-D. Krüttgen: Eine einfache colorimetrische Methode zur Inulinbestimmung für Nierenclearanceuntersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern. Klin. Wschr. 1955, 729

Gross, F., O. Buschor und P. Zeugin: Renin in the Kidneys of Rats with Aminonucleoside Nephrosis. Am J. Physiology, Vol. 199, p. 1 (1960)

Gross, F., and W.D. Dettbarn: Water and Salt loading in adrenalectomized Dogs treated with Cortexone, Aldosterone and 9α- Fluorocortisol. Acta endocr. (Kbh.) 22, 335 (1956)

Herken, H. : Die Rolle des Vasopressins in der Pathogenese des Ödems. Dtsch. med. Wschr. 82, 2177 (1957)

Herken, H., G. Senft und J. Schaper: Die Beteiligung des Vasopressins an der Entstehung des Ödems. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path. Pharmak. 230, 284 (1957)

Herken, H., G. Senft und H. von Stuckrad: Die Störungen der Nierenfunktion nach Einwirkung von Aminonucleosid. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 240, 394 (1961)

Herken, H., G. Senft und H. Wilutzky: Die Erzeugung von Natrium- und Wasserretentionen zur Prüfung der Diuretica. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 229, 123 (1956)

Heubner, W. : Über Pathobiose. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-Physikal. Klasse, 1922, 96

Über allobiotische Wirkungen. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-Physikal. Klasse, 1929, 1.

Kagawa, C.M., E.G. Shipley and R.K. Meyer: A Biological Method for determining small quantities of sodium retaining Substances. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 80, 82 (1952)

Luetscher, J.A. jr., A. Dowdy, J. Harvey, R. Neher and A. Wettstein: Isol ation of crystalline Aldosterone from the Urine of a Child with nephrotic Syndrome. J.Biol. Chem. 217, 505 (1955)

Luetscher, J.A. jr., R. Neher and A. Wettstein: Isolation of crystalline Aldosterone from the Urine of Patients with congestive heart failure. Experientia (Basel) 12, 22 (1956)

Mach, R.S., and Fabre, J.: Clinical metabolic Effects of Aldosterone. In: G.W.E. Wolstenholme, M.P. Camerone, Eds.`Ciba-Foundation, Coll. on Endocrin. 8, 361 (1955)
London: J. and A. Churchill 1955

Malvin, R.L., L.P. Sullivan and W.S. Wilde: Stop- flow Analysis of Renal Tubular Localization. Physiologist 1, 58 (1957)

Malvin, R.L., W.S. Wilde and L.P. Sullivan: Localization of Nephron Transport by Stop- flow Analysis. Amer. J. Physiol. 194, 135 (1958)

Mayrs, E.B. and J.M. Watt: Renal Blood Flow and glomerular Filtration. J. of Physiology 56, 120 (1922)

Mertz, D.P. : Über die akute und protrahierte Wirkung von Guanethidin auf die Nierenhämodynamik, den Wasser- und Elektrolythaushalt bei gesunden Personen.
Dtsch. med. Wschr. 28 a, 1278 (1960)

Mosher, R.E., A.J. Boyle, E.J. Bird, S.D. Jacobson, T.M. Batchelor, L.T. Iseri and G.B. Myers: The Use of Flame Photometry for the quantitative Determination of Sodium and Potassium in Plasma and Urine.
Am. J. Clin.Path. 19, 461 (1949)

Muller, A.F., E.Engel, A. Falbriard and R.S. Mach: A comparative Study of Aldosterone and Desoxycorticosterone on elektrolyte- and Water excretion in an Addisinian patient
Metabolism 5, 601 (1956)

Page, I.H. and A.P. Dustan: A new, potent antihypertensive Drug: Preliminary Study of 2-(Octahydro-1-azocinyl)-Ethyl-Guanidine Sulfate (Guanethidine). J.Am.med.Ass. 170, 1265 (1959)

Pätau, K.: Zur statistischen Beurteilung von Messungsreihen (eine t- Tafel). Biol. Zentralblatt 63, 154 (1943)

Peters, G. : Nebenniereninkretion und Wasser- Elektrolythaushalt. Befunde und Deutungen. Leipzig: VEB Georg Thieme 1960

Pitts, R.F. and J.J. Duggan: Studies on Diuretics II : The relationship between glomerilar filtration Rate, proximal tubular Absorption of Sodium and diuretic efficiacy of mercurials. J. clin. Invest. 29, 372 (1950)

Pitts, R.F., R.S. Gurd, R.H. Kessler and K. Hierholzer: Localization of Acidification of Urine, Potassium and Ammonia Secretion and Phosphate Reabsorption in the Nephron of the Dog. Am. J. Physiol. 194, 125 (1958)

Reubi, F. : Die Anwendung von Diuretica bei Nierenkranken. Ciba Symposion 1959, Springer Verlag 1959

Senft, G. : Habilitationsschrift, eingereicht bei der Freien Universität Berlin

Sherman, J.F., J.D. Taylor and H.W. Bond: Puromycin III: Toxicology and Pharmacology. Antibiot. Ann. 1954 - 1955. Med. Encycl. Inc. New York, pp 757 - 765

Singer, B. : Aldosterone in the adrenal vein blood of nephrotic rats. Endocrinology 60, 420 (1957)

Singer, B. and J. Wehner: Excretion of Sodium retaining substances in Patients with congestive heart Failure. Am. Heart J. 45, 795 (1953)

Thorn, G.W., J.P. Merrill, S. Smith III, M. Roche and T.F. Frawley: Clinical Studies with ACTH and Cortisone in renal Desease. Arch. Int. Med. 86, 319 (1950)

Thorn, G.W., E.J. Ross, J. Crabbé and W. van't Hoff: Studies on Aldosterone secretion in Man. Brit.med. J. II, 1957, 955

Truniger, B. und W. Siegenthaler: Aldosteron und Diuretica. Klin.Wschr. 38, 385 (1960)

Wolff, H.P. : Diuretica in der Behandlung der Herzinsuffizienz. Der Internist 1, 14 (1960)

Zum Abschluß möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. H e r k e n und Herrn Priv.Doz. Dr. med. G. S e n f t für ihre freundliche Hilfe durch Ratschläge und Diskussionen herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 12. Januar 1935 wurde ich als viertes Kind des Gynäkologen Kurt Otto von Stuckrad und seiner Ehefrau Auguste, geb. Thieme, in Berlin geboren. Ich wuchs in Lichterfelde auf und besuchte dort auch die Grundschule. Nach mehrjähriger Verschickung während des Krieges kehrte ich 1946 nach dem Tode meiner Eltern nach Berlin zurück. Hier besuchte ich das Arndt - Gymnasium in Dahlem und erhielt dort 1954 das Zeugnis der Reife. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. 1956 bestand ich an der gleichen Universität das Physikum und 1960 das Staatsexamen. Mit der Anfertigung der Doktorarbeit begann ich im April 1960 als Medizinalassistent im Pharmakologischen Institut der Freien Universität und beendete sie im August 1961. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent im städt. Behring-Krankenhaus auf der chirurgischen Abteilung tätig.

Anschrift: Hermann von Stuckrad
Berlin - Wilmersdorf
Bundesplatz 15